



正
本

特許 (特許法第38条ただし書)
の規定による特許出願

昭和47年7月10日

特許庁長官 井 土 武 久 殿

1 発明の名称 5-シアノピコリン酸誘導体の製法

2 特許請求の範囲に記載された発明の図 3

3 発明者

住所 東京都杉並区高井戸西1-23-14
氏名 松本 郁男 (ほか5名)

4 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町3丁目7番地8
名称 (507) 萬有製薬株式会社
代表者 岩 澤 孝一

5 添付書類の目録

(1) 明細書 1通
(2) 図面 1通

47 068213

① 日本国特許庁

公開特許公報

⑪ 特開昭 49-26283

⑬ 公開日 昭49.(1974) 3. 8

⑭ 特願昭 47-68213

⑮ 出願日 昭47.(1972) 7.10

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号

⑤ 日本分類

7306 44

16 E491

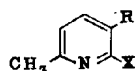
明 細 書

1. 発明の名称

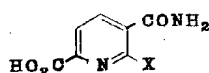
5-シアノピコリン酸誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

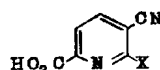
(1) 一般式



〔式中Rはシアノ基もしくはカルバモイル基を示し、またXは水素もしくは塩素原子である〕で表わされる2-ピコリン誘導体を硫酸中でクロム酸酸化して一般式

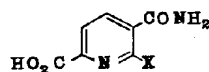


〔式中Xは前記の意味を有する〕で表わされる5-カルバモイルピコリン酸誘導体とし、ついでこれをオキシ塩化リンと加熱脱水することを特徴とする一般式



〔式中Xは前記の意味を有する〕で表わされる5-シアノピコリン酸誘導体の製法。

(2) 一般式



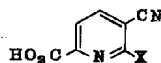
〔式中Xは水素もしくは塩素原子を示す〕で表わされる5-カルバモイルピコリン酸誘導体をオキシ塩化リンと加熱脱水することを特徴とする一般式



〔式中Xは前記の意味を有する〕で表わされる5-シアノピコリン酸誘導体の製法。

3. 発明の詳細な説明

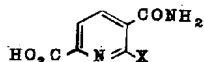
本発明は一般式



(I)

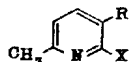
〔式中Xは水素もしくは塩素原子を示す〕で表わされる新規5-シアノピコリン酸誘導体の製法に関する。

本発明によれば式Iの5-シアノピコリン酸誘導体は、一般式



(II)

〔式中Xは前記の意味を有する〕で表わされる5-カルバモイルピコリン酸誘導体をオキシ塩化リンと加熱脱水することによつて製造される。さらに本発明によれば式IIの5-カルバモイルピコリン酸誘導体は、一般式



(III)

〔式中Rはシアノ基もしくはカルバモイル基を示し、またXは水素もしくは塩素原子を示す〕

クロム酸酸化したところ、メチル基がカルボキシル基まで酸化されると同時に、シアノ基はカルバモイル基に加水されることを知つた。

たとえば6-メチルニコチノニトリルもしくは6-メチルニコチン酸アミドから、いずれも良好な収率で、同一の5-カルバモイルピコリン酸が得られる。同様に2-クロロ-6-メチルニコチノニトリルも高収率で6-クロロ-5-カルバモイルピコリン酸を与える。

発明者はさらに、これらの式IIの5-カルバモイルピコリン酸誘導体は、オキシ塩化リンと加熱脱水することによつて、容易に式Iの5-シアノピコリン酸誘導体に転換しうることを見出した。

なお5-カルバモイルピコリン酸は、別法として、イソシンコメロン酸5-メチルエステルのアンモノリシスによつても製造することができる(J. Delarge: Pharm. Acta Helv. 44 (1969), 641)。また6-メチルニコチン酸アミドを水に懸濁し、60~70℃において

で表わされる2-ピコリン誘導体を硫酸中でクロム酸酸化することによつて製造される。

式IIの化合物の具体例としては、6-メチルニコチノニトリル(R=CN, X=H)、2-クロロ-6-メチルニコチノニトリル(R=CN, X=Cl)、6-メチルニコチン酸アミド(R=CONH₂, X=H)などがあげられる。これらの出発化合物は、たとえば下記の方法によつて容易に入手することができる。アセトンと酢酸エステルから得られるホルミルアセトンのナトリウムエノレートは、シアノアセトアミドと水溶液中で縮合して、良好な収率で3-シアノ-6-メチル-2-(1)-ピリドンを与える。これをオキシ塩化リンと処理すれば2-クロロ-6-メチルニコチノニトリルが得られ、さらに還元すれば6-メチルニコチノニトリルが得られる(後記参考例を参照)。また6-メチルニコチン酸アミドは対応するエステルをアンモニア水と処理して得られる。

発明者はこれらの式IIの化合物を硫酸中で

過マンガン酸カリウムで酸化しても5-カルバモイルピコリン酸が得られるが、その収率は約50%にすぎず、クロム酸酸化の方が有利である。

本発明の実施はきわめて容易であつて、たとえば6-メチルニコチノニトリルもしくは6-メチルニコチン酸アミドを濃硫酸に溶解し、室温で無水クロム酸を少量ずつ添加すると、直ちに発熱を伴つて酸化反応が進行する。反応は、好ましくは、30~50℃において調製に進行する。発熱反応が認められなくなれば、反応液を氷水で希釈し、硫酸の一部を中和すると、5-カルバモイルピコリン酸が75~85%の収率で析出する。6-クロロ-5-カルバモイルピコリン酸は希硫酸に難溶であつて、反応液を氷水に注加すれば直ちに析出する。酸化剤としては、無水クロム酸の代りに、重クロム酸ナトリウムあるいは重クロム酸カリウムも同様に使用することができる。酸化溶媒は硫酸がもつとも有利であつて、たとえば酢酸

を溶媒とすると、この酸化反応は進行しない。

5-カルバモイルピコリン酸から5-シアノピコリン酸への脱水反応は、オキシ塩化リンと少時加熱することによつて、容易に80%以上の収率で達成される。後記実施例4に示すように、長時間の加熱はむしろ収率を低下させる傾向がある。この脱水反応はまたジメチルホルムアミド-塩化チオニル系によつて行なうこともできるが、その収率はオキシ塩化リン脱水の場合よりも不良である。

本発明の方法によつて得られる5-シアノピコリン酸誘導体は、たとえば接触還元すれば5-(アミノメチル)ピコリン酸を与え、有機合成の中間体として有用である。

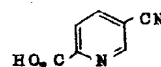
以下に実施例をあげて具体的に説明する。

実施例 1

6-メチルニコチノニトリル82.6gを濃硫酸700mlに溶解し、冷却攪拌下に無水クロム酸200gを4時間にわたつて少量ずつ添加する。酸化反応は発熱下に進行し、液温を40~45℃

に調節する。なお室温で4時間攪拌後、緑色の粘い反応液を氷水に注加し、アルカリを加えて硫酸の一部を中和すると、5-カルバモイルピコリン酸99.0g(収率85.3%)が無色の結晶性粉末として析出する。m.p. 246~248℃(分解)。

上記5-カルバモイルピコリン酸100gをオキシ塩化リン400mlと還流下に加熱すると約40分後に溶液となる。反応液からオキシ塩化リンを減圧下に留去後、氷水に注加して、直ちに水酸化ナトリウムで沈殿を溶解する。溶液を炭末脱色後、塩酸でpH 1~2とすると、5-シアノピコリン酸84.3g(収率94.5%)が析出する。含水メタノールから再結晶すればm.p. 204~205℃(分解)を示す無色針状晶となる。



$C_7H_4N_2O_2$ としての元素分析値(%)

	C	H	N
計算値	56.76	2.72	18.91
実験値	56.55	2.57	19.10

赤外吸収スペクトルはシアノ基(2230 cm^{-1})の鋭い吸収を示す。

実施例 2

6-メチルニコチン酸アミド13.6gを濃硫酸100mlに溶解し、重クロム酸ナトリウム35.8gを液温45℃以下で少量ずつ加えて、酸化反応を計5時間行なう。反応液を氷水に注加して中和すると、m.p. 246~247℃(分解)を示す5-カルバモイルピコリン酸10.4g(収率62.7%)が析出する。実施例1後段と同様にオキシ塩化リンと加熱脱水して5-シアノピコリン酸が得られる。

実施例 3

6-メチルニコチン酸アミド4.08gを濃硫酸30mlに溶解し、無水クロム酸9gを使用して

45℃以下で酸化すると、5-カルバモイルピコリン酸3.75g(収率75.3%)が得られる。実施例1後段と同様にオキシ塩化リンと加熱脱水して5-シアノピコリン酸が得られる。

実施例 4

5-カルバモイルピコリン酸4.98gをオキシ塩化リン(POCl_3)10~30mlとともに20~240分間還流下に加熱したのち、反応液を実施例1後段に記載の方法で後処理したところ、5-シアノピコリン酸が次表の収率で得られた。

POCl_3 (ml)	加熱時間 (分)	収率
20	20	88.7
20	30	83.8
20	60	62.8
20	240	41.0
30	120	60.4
10	50	84.1

実施例 5

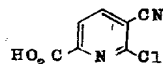
後記参考例の方法によつて製造した2-クロロ

	C	H	N	Cl
計算値	46.05	1.66	15.35	19.42
実験値	46.21	1.42	15.33	19.63

6-メチルニコチノニトリル 15.3 g を濃硫酸 90 ml に溶解し、35~45℃ に冷却しながら、無水クロム酸 25 g を2時間にわたつて少量ずつ加える。室温で7時間反応後、反応液を氷水 1 l に注加すると直ちに結晶が析出する。これを水 500 ml から再結晶すると、6-クロロ-5-カルバモイルピコリン酸 19.5 g (収率 97.5%) がブリズム晶として得られる。

m.p. 230~231℃ (分解)。

上記 6-クロロ-5-カルバモイルピコリン酸 6.02 g をオキシ塩化リン 25 ml と還流下に 20 分間加熱する。反応液からオキシ塩化リンを減圧下に留去後、氷水に注加すれば結晶が析出する。これを含水メタノールから再結晶すると、6-クロロ-5-シアノピコリン酸 4.53 g (収率 82.7%) が無色針状晶として得られる。m.p. 183.5~184.5℃。



(収率 64.5%) が析出する。このピリドン 100 g をオキシ塩化リン 380 ml と 1 時間加熱し、オキシ塩化リン留去後、水に注加して中和すれば 2-クロロ-6-メチルニコチノニトリル 109 g (収率 93%) が得られる。m.p. 114~115℃ (含水アセトンから再結晶)。

2-クロロ-6-メチルニコチノニトリル 20 g を酢酸エチル 200 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 3 g およびトリエチルアミン 28 ml を加えて、水素圧 2 kg/cm² 下に室温で接触還元すると、6-メチルニコチノニトリルが収率 94% で得られる。b.p. 123~126℃/39mmHg, m.p. 82~84℃。

参考例

2-クロロ-6-メチルニコチノニトリルは下記の核合成反応によつて容易に製造することができる。これを接触還元すれば良好な収率で 6-メチルニコチノニトリルを与える。

金属ナトリウム 5.8 g から新たに作成した粉末状ナトリウムメトキシドを脱水ベンゼン 100 ml に懸濁攪拌し、アセトン 19 ml および酢酸エチル 21 ml の混合液を氷冷下に滴下して 6 時間反応させる。反応液に氷水 120 ml を加えて、生成したホルミルアセトンのナトリウムエノレートを溶解抽出し、抽出液をシアノアセトアミド 22.6 g および酢酸ビベリジン少量とともに 2 時間加熱する。酢酸酸性とすると、3-シアノ-6-メチル-2(1)-ピリドン 21.5 g

6 前記以外の発明者

住所 東京都目黒区下目黒 3-10-54
氏名 富本浩嗣

住所 相模原市上鶴間 1941
氏名 岡沢正夫

住所 東京都町田市山崎町 2130
氏名 菅沢潤治

出願人 萬有製薬株式会社